PHARMACOKINETICS

نبدأ مع بعض ^_^ بسم الله

REDISTRIBUTION

عندنا ملحوظه اسمها redistribution، فاكرين دوا اسمه thiopentone شوفنا اسمه تقريبا كدة مرتين، دواvery high lipid soluble، ولما جربنا نديه oral مانفعش انه يمتص لانه lipid soluble عالــي ولكنه مش water soluble، واحنا اتفقنا ان عشان حاجه بتمتص لازم تكون water soluble عشان الــ film of water الــلي مغطي الــ organs.

والــمرة الــتانية انه ليه specific distribution الــدوا ده بيحب الــدهون اوي فتلاقي تركيزه عالــي اوي ف الــfat، الــدوا ده لحد اما ربنا يدينا عمر وندرسه لازم نكون عارفين انه بيتاخد IV anesthesia هيسيب الــدنيا كلها ويروح يتخزن ف الــ CNS خاصة الــ brain
طيب مش احنا قولنا انه بيحب الــدهون مارحش ليه مثلا على الــ subcutaneous fat او اي حته فيها دهون؟
وده لان اتحقق شرطين مهمين انه مليان بالــ fat وكمان هو high vascular وبعد ربع ساعة تلاقي الــعيان فاق، عشان كدة بسميه ultra short acting.
ده لمجرد انه الــدوا ساب الــ brain وراح لباقي اجزاء الــجسم لانها عمليه تركيز فانتقل من الــ high concentration في الــ brain لـ low concentration في الــدم.
وبعد كدة بعد اما يعدي على كل الأجزاء بتاعت الــجسم يروح للـ lipid tissue ف الأخر طب ليه ف الأخر كدة عشان الــ vascularity بتاعتها قليلة، طيب في الأخر بقا، بعد كام ساعة بيحصله excretion مثلا .

بس الــسؤالــ هنا هل الــدوا انتهى مفعوله لما حصله metabolism or excretion؟ لا طبعا هو انتهى مفعوله بمجرد حصول redistribution، طب فيه غلطة حصلت لما كنت أنا ف امتياز وعملها نايب والــظاهر كان بيحب على نفسه زيادة، فقعد يدي الــعيان repeated doses of thiopentone لحد اما مات، طب تفتكروا الــعيان مات ليه من الــجرعات الــمتكرره دي؟
أنا اول جرعه في الأخر بعد الــربع ساعة اتوزعت على الــ organs وخلاص.
لكن لما اتكررت حصلت حاجه اسمها tissue saturation لانها بتستوعب كميه معينه لما زادت الــدم ماعرفش يديها.

VISIT…

LANZAROTE Caliente.com

بالــتالــي الــلي ف الــ brain ماعرفش يسيبه ويروح ع الــدم فمات، ده بالــنسبه لجزء الــ redistribution.

Apparent volume of distribution (V_d)

الــمعادلة دي بعملها عشان اعرف الــدوا ده منتشر ف قد ايه من الــجسم، أنا هعتبر ان الــ fluids موجوده ف الــجسم في compartment كبير، أنا مايهمنيش الــدوا انتشر في one ولا two compartments أنا يهمني هو انتشر ف قد ايه من الــ 42 L؟ وايه اكتر الأماكن الــلي بيحبها انه ينتشر فيها. بعمل الــمعادله دي ازاي بقا؟

بدي جرعه بكميه معينه (A) ومدام هي amount هتبقى بالــmg، وعلى طول اخد عينة من الــ plasma واحسب فيها الــ concentration (c) وساعات بيسموها initial concentration (c_0) هتبقى بالــ(mg/L)، واروح قاسم الــ A/C تروح مدياني الــV_d ووحدتها هتبقى بالــ L.
طب لسه ماوصلتش اوي، تعالــى اديك مثالــين لأدوية وتشوف الــفرق بينهم.

أنا اديت دوا بكميه 40 mg وقيست الــconc. ف الــدم لقيته 10mg/L لو حسبت الــV_d هلاقيها 4L ده معناه انه موجود ف الــ PLASMA بس، طب ايه الــلي يخليه محبوس ف الــدم؟
زي الــكلام الــلي قولناه الــمره الــلي فاتت ← انه HMW ومتوقع ان جزء من الــدوا ده ماسك على الــ plasma protein.

طب هاديك مثالــ تاني عشان توضح اكتر، أنا اديت دوا تاني 10mg لقيت الــconc. بتاعته في الــ plasma 1mg/L، هلاقي ان الــV_d بتاعت الــدوا ده 40L، يبقى ده غالــبا multi compartment model، ده معناه انه منتشر ف الــplasma، interstitial and intracellular.
هاستنتج من كدة لو لقيت الــ concentration بتاع الــدوا ف الــ plasma عالــي هلاقي الــV_d قليله.

Digoxin ↓

الــدوا الأخير بقا عشان تعرف انه apparent not accurate measure of distribution فيه دوا اسمه الــ digoxin فاكرينه؟طب سمعتوا ايه عنه؟
انه له specific distribution في الــ cardiac muscle وانه slow disintegration.
لو اديناه مع Atropine حلو، لكن لو اديناه مع الــmetaclopramide مش حلو.
اسمع الــمعلومة الــتالــتة عن الــ digoxin ← ان الــV_d بتاعه 500L ده رقم مهول جدا مفيش اي انسان طبيعي واي دواهيتركز الــتركيز ده، طب ده معناه ايه ؟

ده معناه ان تركيزه ف الــ plasma هيكون قليل والــتوزيعه بتاعته في كل حته في الــ tissue مليان جدا على اخره والــباقي الــلي اتبقى موجود ف الــ cardiac muscle متخزن.

وده يدل ان الــV_d دي قيمه therapeutic، انت كدكتور هيبقى الــهدف من اي دوا بتديه انه يوصل للـ **therapeutic plasma concentration** او desired plasma concentration وده ممكن يحصل بعد مده صغيره او كبيره، وده يبقى تركيز الــدوا الــلي هيبدا عنده يشتغل على الــمرض، الــتركيز ده الــلي أنا عاوز اوصله تقريبا ثابت اسمه steady state of concentration (**C_{ss}**)، وحاجة مش مهمة انهاردة وهي الــ toxic concentration هيبقى عندها هيحصل تسمم للعيان من اي دوا بياخده، طيب أنا دلوقتي ف اي دوا عرفت الــV_d بتاعه وعرفت الــتركيز الــثابت تقريبا الــلي نا عاوز اوصله في الــ plasma.
وعاوز اعرف الــ dose الــلي أنا هديها عشان اوصل للــC_{ss} اعمل ايه؟

طيب أنا ممكن اجيبها عن طريق الــ $dose = C_{ss} * V_d$.
طب افرض عارف الــV_d وعارف الــجرعة الــلي هتديها للعيان وبالــذات لو انت بتشتغل ف الــسموم والــحاجات دي هتقدر تعمل ايه؟
بدول اقدر اطلع ايه؟ هاقدر اطلع الــC_{ss} طب دي تفرق معايا ف ايه، هاقدر منه اعرف اذا كنت في الــ therapeutic range بتاعي ولا داخلين على toxic.

هو أنا لو وصلت لل toxic هيبان اعراض تسمم، بس أنا لو دكتور شاطر ومديه أدوية خايف منها اقدر الــحقه اني اقلل الــجرعات او اوقف الــدوا.

الأستعمالـ الأخير بقا بتاع معادله الــV_d .
عيان واخد toxic dose من دوا وعيان تاني واخد toxic dose من دوا تاني لو الــموضوع عادي هاخلي بالــي من الــنفس ولو فيه دوا مضاد هديهوله واعمله غسيل معده لو واخده oral.
طيب لو الــموضوع صعب اوي هاعمل ايه ؟
هاعمل hemodialysis الــلي هو غسيل الــدم زي الــعيانين بتوع الــغسيل الــكلوي كدة بينقوا الــدم الــلي فيه الــwaste product، الــدوا الأولاني الــV_d بتاعه very high والــدوا الــلي واخده الــعيان الــتاني ليه low V_d، غسيل الــدم هينفع مع انهي واحد فيهم؟

هينفع مع الــعيان الــلي عنده low V_d عشان هنلاقي ان الــ.conc بتاع الــدوا ف الــدم كتير ومش منتشر اوي ف الــ خلايا.
انما الــعيان بتاع الــدوا الــتاني لو نفترض انه digoxin مش هينفع اعمله hemodialysis.
لا طبعا، لان مفيش حاجه ف الــ plasma لان الــ .conc فيها قليل مشكلتنا كلها ف الــ cardiac muscle والــخلايا الــتانية دي.

METABOLISM

أنا عايز قبل ما نتكلم فيه، أنا عايزك أنت تقولي إيه الـmetabolism ده؟ قول أي حاجه، يعني إنت إيه فكرتك عن الـ drug metabolism؟ بالظبط يعني الدوا بيتكسر، إسال أي حد من الطلبه أو الأساتذه أو د. حسين خيري هيقول كلام أحسن من كدة بكتير، لكن دي الفكره الـgeneral

طيب أنا عايزه أقولك حاجه هو كلامك صح بس إن الدوا يتكسر دي نتيجه للmetabolism وليس الهدف من الـmetabolism

طيب أُمال إيه بقى الهدف من الـmetabolism؟

إحنا اتفقنا إن الأدويه في الـpharma ممكن أصنفها الى lipophilic drugs و hydrophilic صح؟ الـlipophilic دول غالباً هيبقوا unionized والـhydrophilic دول هيبقوا ionized

طيب أهم طريقه أتخلص بيها من الدوا و أرميه برا جسمي خالص هي أنهي طريقه؟ الـ renal excretion ودي النتيجه الحتميه لأي دوا في الأخر إنه هيترمي بره الجسم

طب تعالوا نفكر كدة، لو الدوا ده hydrophilic وكدا كدا على الـnephron بتاع الـkidney إيه ظروفه، ولو الدوا ده lipophilic إيه اللي يحصل
عندنا الـnephron فيه الجزء اللي اسمه glomerulus وآخره في الـarteriole والـBowman's capsule وهنا الـproximal convoluted tubule فيها الخلايا كدة وفي lumen في النص متخيلين كدة المنظر؟ طيب آدي الدوا الـhydrophilic حصله filtration عدى من الـpores بسهوله ودخل من الـ lumen بتاع الـnephron، هل في صعوبه في الـexcretion بتاعه؟ هو الدوا ده عنده إختيارين ↓
الدوا ده قاعد في ميه، وجنبه إغراء بتاع الـlipid bilayer للخلايا بتاعه الـrenal tubule هو هيختار مين الدوا الـhydrophilic؟ hydrophilic معناها بيحب الميه، يبقى هيكمل سكته عادي خالص في الميه وينزل بسهوله جداً، يبقى معنديش أي مشاكل في الـ excretion of hydrophilic drugs

طيب تخيل بقى لو الدوا ده lipophilic الدوا جه في المكان ده برضو عنده نفس الأختيارين يا يكمل مع الميه يا يروح للدهون، اسمه lipophilic يبقى هيروح للـcell membrane ده ويرجه تاني للcirculation، اسمها إيه بقى؟ reabsorption
يبقى أنا عندي صعوبه في التخلص من الـhydrophilic ولا الـlipophilic؟؟ الـlipophilic هو اللي فيه مشكله

إيه بقى فكره الـmetabolism وصلت ولا لسه؟؟

The aim of metabolism or biotransformation is to convert the lipophilic drugs into hydrophilic

عشان أخليه water soluble عشان أقدر أتخلص منه عن طريق الـkidney
طبعاً لما نتقدم في الـمنهج هتلاقي في أدويه hydrophilic بيحصلها metabolism بس دي قصه تانيه، لكن الـgeneral rule إن الـhydrophilic معظمها بتنزل في الـurine إيه بقى؟
Unchanged
طيب ده بالـنسبه للمقدمة كدة

كتاب الـقسم عندنا أنا عاجبني أوي أعتقد دي من الـحاجات الـلي إتجددت إن هو بادئ على طول بـthe aim of metabolism، الـجزء الـلي بعد كدة إقراه كدة على الـماشي، الأماكن الـلي بيحصل فيها metabolism
طبعاً أهم مكان الـliver حتى دايماً نتكلم إحنا على الـhepatic metabolism، في بقى other sites مش محتاجه شرح يعني ومش مهمه الأمثله الـلي جنبها
الـلي يهمني بقى الـنقطه الـلي جايه

Types of metabolic reactions

الـدوا بيتعرض لـ chemical reaction شكلها عامل إزاي؟ أُتُفِقَ على تقسيم الـ chemical reactions دي الـى مرحلتين، حاجه يسموها phase I و phase II reactions ومادام حاجه فيها مرحله أولى ومرحله تانيه يبقى غالـباً في إيه؟ في ترتيب مش كدة والا كانوا سموها type 1 مثلاً او category 1 لكن phase I معناها إ في غالـباً ترتيب، الـدوا يعدي على phase I وبعد كدة يعدي على phase II طيب خلينا في الأولانية.

Phase I reactions:

إيه معنى كلمه phase I reaction؟؟ إيه الـتفاعلات الـلي ممكن الـدوا يتعرض ليها و تتسمى phase I وخلي بالـك بين قوسين كدة مكتوب non-synthetic وهتفهمها لما نيجي نقول phase II

هنا الـدوا هيحصله حاجه من ثلاثة
يا إما يحصله oxidation ← ياخد oxygen أو يفقد hydrogen
أو يحصله reduction ← عكس الـoxidation
أو يحصله hydrolysis ← يتحلل بالـميه
(أو) خلي بالـك، يعني مش بيحصله الـتلاته or either

طيب، كتاب الـقسم كاتب أمثله وأنا قعدت الـحقيقه كتير أوي مش عارف اقولكوا الأمثله دي ولا لأ بس قررت في الأخر إن أنا اقولها، إذا محفظتهاش الـنهارده إن شاء الله هنحفظها لما نوصل لإمتحان اعمالـ الـسنه

هو مدي مثل دوا بيحصله oxidation حاجه اسمها ethyl alcohol والـغريب في الـموضوع إن إحنا ما بندرسش اصلاً ethyl alcohol يعني في الـغرب أو في باقي الـعالـم بيهتموا أوي بالـethyl alcohol لأنه حاجه كل الـناس بتستعملها فبيعتبروه كدوا لكن إحنا مبنهتمش بيه أوي الـethyl alcohol لما يحصله oxidation بيتحول لحاجه اسمها acetaldehyde وبعدين يتحول لـacetic acid وبعدين يتحول ل CO_2 وميه، الـمهم إن ده مثالـ للأدويه الـلي بيحصلها phase I reaction in the form of oxidation reaction

الـreduction مكتوب عندنا مثالـ طبعاً إنت آخر الـسنه هيبقى عندك مليون مثالـ أحسن من دول لكن مبدئياً كدة إنت عندك دوا اسمه chloral hydrate الـدوا ده يتصنف في الـpharmacology إنه hypnotic معرفش عارفين الـكلمه دي معناها إيه ولا لأ؟ معناها منوِّم drug that induces sleep

الـ chloral hydrate بيحصله reduction لمادة تانيه اسمها tri-chloro-ethanol الـلي بين قوسين active و more active والـكلام ده خليه بعدين

الأحتمالـ الـتالـت بقى إن الـدوا يحصله hydrolysis عارفين دوا اسمه acetylcholine هو ده دوا يعني الـacetylcholine ده دوا؟ لأ هو قيمته الأساسيه neurotransmitter
طيب الـacetylcholine ده أول ما يطلع من الـnerve من الـautonomic nerve أو من أي nerve الـلي هو بيـ release acetylcholine بسرعه بيحصله degeneration أو hydrolysis بيتكسر بالـcholine esterases.

في حاجه اسمها true و pseudo choline esterase هنفتكر إن شاء الله، الـمهم إن هو بيبقى hydrolysed لمواد مالـهاش قيمه ← choline و acetic acid يبقى فقد قيمته كـchemical transmitter في دوا اسمه **di-acetyl-morphine** سمعتوا عن ماده أو دوا بتدمن كدة اسمها الـهروين؟ آه مشهور أوي، الـهروين ده مسكن قوي اوي اوي بس ادمانه فظيع ولما تركز تلاقيه ده قريب الـمورفين.
هو اسمه di-acetyl-morphine يعني عشان اصنع heroin يبقى -morphine + di acetyl group الـdi-acetyl ده لو اتعمله hydrolysis يرجع morphine تاني، لو عملت hydrolysis للheroin يديني morphine + acetate يبقي ده مثالـ للحاجات الـلي بيحصلها hydrolysis.

يبقى كل ده تبع الـا phase أنا بس كل الـلي عايزك تعرفه إن الـدوا oxidized أو reduced أو بيحصله hydrolysis

الأهم بالنسبة لي بقى الـ N.B اللي تحت، الـresults حصل إيه في نشاط الدوا؟ الـactivity بتاعت الدوا أخبارها إيه؟ ميهمنيش بقى هو oxidized ولا hydrolysed ولا حصله إيه، أنا يهمني هو بايظ ولا شغالـ الـresults اللي موجوده عندنا في الكتاب أربع احتمالأت:

① الأحتمالـ الأول، وبيتهيالي ده الأحتمالـ الأرجح واللي كلنا فكرنا فيه لما جبنا سيرة الـmetabolism إن الدوا يحصله inactivation يعني الدوا كان شغالـ ولما عدى على الـliver وحصله حاجه من التلاته دول بقى inactive metabolite

الفرق الأساسي بين الدوا وبين الـmetabolite إيه؟؟ إن الأولاني كان lipid soluble واتحول بعد كدة لـmore water soluble compound
أمثله ملهاش آخر في المنهج بيحصلها inactivation معظم الأمثله في المنهج بيحصلها كدة، معرفش الحقيقه ليه كتاب القسم مختار دول بالذات، أنا هقولهملك ولو مش عاجبينك اجلهم لحد ما ناخدهم في المنهج.

عندنا adrenaline و noradrenaline نقدر نعتبرهم أدويه بس هم أكتر منهم أدويه هما hormones طالعين من الـsuprarenal medulla والـnoradrenaline ده chemical transmitter كمان، المهم إنهم لما بيتكسروا بكذا process كدة بيتحولوا لحاجه اسمها Vanil Mandilic Acid (VMA) الـVMA ده بينزل في الـurine وبيستخدموا التحليل بتاعه عشان اشخص بيه ورم بتاع الـmedulla اللي اسمه pheochromocytoma
في ماده تانيه اسمها serotonin وده حاجه كدة موجوده في الـplatelets وموجوده في الـCNS، الـserotonin ده لما بيتكسر بيتحول لحاجه طويله كدة اسمها 5-Hydroxy-Indole-Acetic Acid (5-HIAA) عارفين ده بيقيس إيه؟ لما بنقيسه في الـurine بيشخص حاجه اسمها carcinoid tumour او carcinoid syndrome

② الأحتمال نمرة اتنين حاجه اسمها activation وهو إحتمالـ مهواش very common لكن موجود عندنا في الـpharma ودي تؤكدلك إن الهدف من الـmetabolism مهواش تكسير الدوا، ساعات لما ناخده يبقى inactive وبعدين لما يعدي على الـliver ويحصله oxidation أو reduction أو hydrolysis يتحول الـى active metabolite ساعتها بقى ميقولوش على الدوا ده drug يقولوا عليه حاجه اسمها prodrug
يعني ما قبل الدوا يعني كلمه prodrug لما تعدي عليك إن شاء الله وهتعدي عليك كتير وفي الأخر إن شاء الله إنت اللي هتجمعلي كام prodrug عدى علينا في المنهج، يبقى أنا فهمت إيه القصد من prodrug إن الدوا ده inactive ولما يعدي على الـliver يبقى active
كتاب القسم كاتب المثالـ نمره (a) ده إشطبه لأن هو الحقيقه الكلام ده مش متفق عليه أوي إن الـimipramine يتحول لـdesipramine ده مش مؤكد خالص.

المثال التاني نمرة (b) دوا اسمه phenoxybenzamine ده حاجه من الـα blockers المشهورين أوي وده مبيشتغلش الأ لما يتحول جوه الجسم لحاجه اسمها ethylenimonium⁺ لو صعب عليك شويه مش مهم افتكر بس إن phenoxybenzamine ده prodrug

طيب المثال اللي حبيت إنك تلزقه في الجزء بتاع الـactivation ده لأن هو يمكن طبياً أهم، عارفين hormone اسمه cortisone؟ الـcortisone ده على فكره ما يشتغلش حتى اللي طالع جوه جسمك أو اللي بيتاخد كدوا لازم يتحول لـactive metabolite اسمه cortisol أو ساعات يقولوا عليه hydrocortisone يعني أنا أقدر أقولك كدة بكل الأطمئنان إن الـ cortisone is a prodrug لكن الـhydrocortisone ده drug

طيب إذا كنتم فهمتم قصدي بقى هقولكم سؤال، الـcortisone عموماً بيتاخد في علاج الـallergy والـinflammation وبتعالج تقريباً كل حاجه في الدنيا يعني، واحد عنده حساسيه كدة في الجلد يا ترى ينفع اديله مرهم cortisone ولا مرهم hydrocortisone؟؟
hydrocortisone صح؟ اشمعنى لأنه active اما الـcortisone لو حطيته topical كدة local على الجلد ملوش أي قيمه ليه بقى؟ هو لازم يدخل الـcirculation ويعدي على الـliver ويتحول لـactive metabolite

العِظام بقى، اللي فيكم إن شاء الله هيشتغل في العِظام هيسترزق كتير أوي من حقن الـcortisone في المفاصل، اللي عنده مشاكل والتهابات في المفاصل يروح لدكتور العظام يديله حقنه cortisone في المفاصل، طبعاً أنا بقول cortisone بس هي صح cortisone؟ لأ cortisol طيب لما آجي أعالج بقى systemic هيبلع أقراص ياخد cortisone ولا cortisol؟ ياخد الأتنين، الـcortisol شغال على طول، الـcortisone يعدي على الـliver و يتحول لـcortisol

③ الأحتمال الثالث حاجه إسمها maintenance of activation يعني الدوا كان active ولما حصله phase I إداني active metabolite فهمنا الفكره؟ يعني هو نفسه شغال ولما عدى على الـliver إداني مركب جديد لسه شغال برضو
أُمال إيه الفرق بين الدوا الأصلي اللي سموه الـparent drug والـmetabolite؟؟ الفرق كيميائي ده lipid soluble والـmetabolite اللي طلع بقى more water soluble

الأمثله اللي موجوده عندنا مثال مش حلو أوي دوا اسمه phenacetin ده حاجه مسكنه و خافضه للحراره يتحول لدوا مهم أوي في المنهج اسمه paracetamol، الـphenacetin معادش بيستخدم بيعمل مشاكل كتير فمعادش بيستخدم فعشان كدة مهواش من الأمثله الحلوه يعني.

المثال التاني الـdiazepam ده ليه اسم تجاري مشهور أوي اللي هو الـvaliam الدوا ده مهدئ

بيعالـج تشنجات، بيعالـج صرع، بيستخدم في الـتخدير.
الـdiazepam ده active ولما يعدي على الـliver يحصله oxidation لحاجه اسمها -nor diazepam عرفت الـفرق بينهم ده بيضيع الـتشنجات وده زيه أمالـ الـفرق إيه؟؟ الـdiazepam ده lipid soluble أوي مش عارف اتخلص منه والـnor-diazepam شويه water soluble أقدر انزله في الـkidney

في مثل الـحقيقه للmaintenance of activation كان موجود فوق لو خدت بالـك على الـchloral hydrate في الـجزء بتاع الـreduction شايفه كدة مكتوب بين الـقوسين إيه active وبعدين تحول لمركب more active أنا ميفرقش معايا الـحقيقه هو more active ولا less active الـمهم إنه لسه له نشاط

④ آخر إحتمال ، مش موجود في الأدويه الـحقيقه لكن مذكور بقى في الـكتاب، إن أنا ادي دوا أو ماده معينه تتحول في الـجسم لـtoxic طبعاً مش موجوده كعلاج، يعني حاجه طبيه مش موجوده الأمثله الـلي عندنا بقى في الـكتاب.
أنا قولتلكم من شويه الـethyl alcohol الـلي هو الـخمره مش عايز اقول الـخمره الـحلوه لأن مفيش خمره حلوه بس الـخمره الـنظيفه الـغالـيه الـلي مش مغشوشه الـلي بتتكسر بسهوله وتديلك CO_2 وميه في الأخر، الـلي هي بيسموها بالـبلدي كدة الـسبرتو الأبيض.

احياناً بقى بيتم غش الـخمور يعني بدل ما تتباع سبرتو أبيض يتغش ويتحط عليه أو يتحط بدالـه سبرتو احمر الـلي هو بنسميه methyl alcohol أو methanol مشكله الـmethanol ده إنه بيتكسر في الـجسم لـ toxic metabolite اسمه formaldehyde
والـformaldehyde is retino-toxic يعني بيوظ الـشبكيه، بيوظ الـoptic nerve والـretina ويعمل permanent blindness
يمكن كلكم بتقروا ده ساعات في صفحه الـحوادث يمكن لما كنتوا لسه بتقروا جرايد يقولك إصابه مش عارف كام شخص بالـعمى لتناول خمور مغشوشه، كان عنوان مشهور أوي.

الـمثل الـتاني هتلاقي عندنا في الـمنهج إن شاء الله بعد كدة في الـautonomic حاجه اسمها الـanti-choline esterase من ضمنهم الـinsecticides مبيدات حشريه الـلي هما مكتوبين عندنا في الـكتاب parathion و malathion دول عباره عن مواد بتتاخد عشان أموت بيها الـلآفات الـزراعية دي بتتحول في الـجسم سواء جسم الـinsect أو الـبني آدم

لماده toxic اسمها para-oxone و mala-oxone يبقى دي من الـحاجات الـنادرة

Phase ll reactions

هتلاقي مكتوب عنددها بين قوسين كدة synthetic reactions أو بيسموها conjugation reactions، مقصود بيها إيه من الأسم ده؟ يعني الـدوا بيشبك عليه حاجه من الـliver ماده كيميائيه فكأني ببني مركب جديد عشان كدة اسمه synthetic

إيه بقى الـمواد الـلي الـliver بيحطها على الـدوا؟؟

①اشهر حاجه بتتحط على الأدويه حاجه اسمها glucuronic acid عشان كدة بيسموه conjugation with glucuronic acid أو يسموه glucuronidation الأتنين صح، إن أنا اخدت الـدوا شبكت عليه glucuronic acid اتحول لمركب جديد
مش مهم الأمثله اوي هتلاقي مليون مثل، بس مثل الـmorphine ده مهم هتلاقي مكتوب عندنا كذا مثالـ تاني الـaspirin الـparacetamol ماشي، الـmorphine هنعدي عليها الـحته دي وهقولك إزاي إن الـmorphine بيحصله conjugation ويدي أكتر من مركب

② الـجزء أو الـماده الـتانيه الـلي ممكن أحطها على الـدوا الـacetate أو الـacetic acid وساعتها يقولوا على الـدوا حصله acetylation سهله مش كدة، أشهر دوا كدة إفتكر من الـنهارده الـisoniazide وده لحد الـنهارده أشهر حاجه في علاج الـT.B يعني دوا مهم لغايه الـنهارده في علاج الـtuberculosis

③ الأحتمالـ الـتالـت إن الـدوا يتحد عليه methyl group يحصله حاجه اسمها methylation الـnoradrenaline مثلا بيحصله methylation ويدي adrenaline

④ الـglycine مش common أوي لكن مهم أوي مع الـaspirin لما نيجي ناخد الـaspirin هنفهم لما آجي أقولك إنه بيحصله conjugation مع الـglucuronic acid و conjugation with glycine تمام، بيشبك معاه

glucuronic acid ده الـماده الأهم ويشبك معاه شويه كمان glycine

⑤ لو حبيت تزود بقى في ماده تاني الـحقيقه أنا شايف إنها مهمه الـsulphate في أدويه كتير بيحصلها conjugation with sulphate يقولك إن الـدوا حصله sulphation يعني لو حبيت تعرف مثالـ كدة لحد ما نوصل إن شاء الله للcardiovascular دوا بيعلي الـضغط اسمه minoxidil وده من أشهر الأدويه الـلي ممكن يحصلها ما يسمى بالـ conjugation with sulphate

طيب أنا بقى عايز أعرف الـنتيجه بتاعه الـphase ll على نشاط الـدوا
لحد قريب نسبياً في الـفارما كانوا فاكرين إن phase ll reactions دايماً leads to inactivation كانوا كاتبينها كدة في كتابنا always leads to in activation لحد ما اكتشفوا قريب إن الـموضوع مش كدة، إن آه غالـباً الـدوا الـلي هيحصله conjugation will be

usually leads to خلوها always بس في exception فبدأوا يقولوا بقى بدل ما inactivated
inactivation

عارف بقى مين السبب في إنهم غيروا رؤيتهم للموضوع؟؟ الدوا اللي اسمه morphine ده طبعاً من أشهر المسكنات بس مشكلته الأدمان، الـmorphine بيحصله conjugation مع الـ glucuronic acidويدي مركبين؛ مركب يقولوا عليه morphine-3-glucoronoid -أنا عارف الكلام ده مش مكتوب دلوقتي بس نعرفه- يعني الـglucuronic acid مسك في الكربونه نمره 3 بتاعه الـmorphine ده مركب inactive خلاص ملوش أي قيمه، الحاجه بقى الجديده بقى لقوا جزء من الـmorphine بيمسك برضو مع الـ glucuronic acid ويدي مركب اسمه morphine-6-glucoronoid

يعني هو هو نفس التفاعل مش كدة؟ morphine مع glucuronic acid بس الـ glucuronic acid مسك مع الـcarbon رقم 6 بتاعه الـmorphine
اكتشفوا إن الـmorphine-6-glucoronoid رغم إنه more potent عن الـmorphine كمسكن لكن العيان مبيستفدش منه أوي!!! هو much more water soluble عن الـmorphine، هي مش فارقه أوي حكايه إن هو excreted بسرعه لكن هو الـmorphine لازم يعدي إيه؟ BBB عشان يسكن، طب إيه رأيك هو وصوله للBBB بقى صعب لأنه بقى more water soluble يبقى لما ناخد الـmorphine إن شاء الله في الترم التاني بقى إنت اللي هتشرحلي

الجزء اللي في صفحه 13 ده هو N.B بس عشان التوضيح، إحنا اتفقنا إن في حاجه اسمها phase I و phase II مش كدة؟ واتفقنا إن مادام في كلمه phase دي يبقى الدوا بيعدي على المرحله، مرحله أولى وراها مرحله تانيه، بمعنى معظم الأدويه حصلها phase I لما عدت على الـliver وإن شاء الله هيحصلها phase II لما تعدي على الـliver مره تانيه
يبقى الدوا بيعدى ع المرحلة دى، مرحلة اولى وراها مرحلة تانية بمعنى ان معظم الأدوية حصلها phase 1 لما عدت على الـliver وهيحصلها phase 2 ان شاء الله لما تعدى على الـ liver مرة تانية
بس الأحتمال التانى بقى ان بعض الأدوية يحصلها phase 1 reaction وخلاص مش محتاجة phase2 او بعض الأدوية يحصلها phase 2 وخلاص من غير phase 1

الحاجة الغريبة بقى ان لقوا ادوية قليلة اوى يحصلها reverse sequence يعنى تعدى على phase2 الأول وبعدين يحصلها phase1 يعنى يحصلها reaction الـconjugation الأول بعدين يحصلها oxidation او reduction او hydrolysis، المثال بتاعنا اسمه isoniazide اللى قلتلك عليه مشهور اوى فى علاج الـTB ← ده بيحصله الأول acetylation،

يعنى ايه الكلمة دى؟؟ يعنى يحصلهconjugation with acetic acid ، يعنى phase1 ولا phase 2 دى؟؟ phase 2

وبعد كدة يحصله hydrolysis يعنى phase 1

ده بالنسبة للجزء بتاع الـmetabolism

الجزء الجاى بقى هنتكلم عن الـENZYMES المسئولة عن الـMETABOLISM

عندنا نوعين من الـenzymes نوع مهم جدا جدا فى المنهج بتاعنا الى هو بيسموه microsomal enzymes وفى نوع تانى اقل اهمية يمكن منسمعش عنه كتير اوى اسمه non-microsomal enzymes

1- الـmicrosomal ←موجودة دايما فى الخلية فى الـs ER يعنى الـ vesicles دى او الـmicrosomes اللى فيها الـenzymes دى موجودة على سطح الـsER
2- الـ non-microsomal مش مقفول عليها يعنى موجودة فى الـcytoplasm او الـmitochondria او اى organelle

الفرق الأهم بقى ↓

1- الـmicrosomal enzymes مكتوب عندنا فى الكتاب انها موجودة فى الـ liver mainly وفى كتب كاتبة انها موجودة فى الـliver only يعنى مش موجودة تقريبا غير فى خلايا الكبد علشان كدة بنسميها hepatic microsomal enzymes وعلشان كدة الـ liver هو اهم مكان بيحصل فيه الـmetabolism

2- الـ non-microsomal موجودة تقريبا فى كل الـorgans يعنى الأقيها فى liver،،kidney، lung، plasma،،skin

نيجى بقى لفرق تانى مهم اوى ↓

الأتنين يقدروا يعملوا كل الـchemical reactions اللى قلناها تقريبا

1- الـ microsomal تقدر تعمل oxidation و reduction للدوا،،ده تبع انهى phase؟؟ phase1

وتعمل conjugation مع مادة واحدة فقط (glucuronic acid)

يبقى لما اقول ان الدوا ده حصله conjugation with glucuronic acid يعنى ده حصل فى الـ liver لان هو المسئول عن الـhepatic microsomal enzymes

2- الـ non-microsomal تقدر تعمل اى حاجة فى phase 1 يعنى تقدر تعمل للدوا oxidation او reduction اوhydrolysis
وتقدر تعمل conjugation للدوا مع اى حاجة ما عدا الــglucuronic acid

سهلة ← يبقى لما اقولك ان الـدوا ده حصله sulphation او methylation يبقى ده غالبا non-microsomal يعنى حصل فى الــliver او بره الــliver

فى فرق ناس بتعتبره اهم فرق↓
1- الــ microsomal enzyme بتاعة الــliver دى بتبقى inducible
يعنى inducible ؟؟ ← يعنى اقدر انشطها او inhibited، على فكرة فى حاجات تزود نشاطها وحاجات تانى تهبط نشاطها يعنى نشاطها مش ثابت
2- الـnon-microsomal يُقالـ ان ليهاlevel of activity مش بيتغير واكيد can not be induced

اخر فرق بقى
اللى هو الــsubstrate، انتو عارفين ان الــsubstance يعنى المادة اللى بيشتغل عليها الــenzyme
1-الــ microsomal ←الـsubstrate غالبا حاجةlipid soluble
2-الــnon-microsomal ←الـsubstrate ممكن يكون lipid soluble او يكون water soluble
هقولكوا مثالـ مشهور وانتوا طبعا كلكو متخيلين هو ليه دوا water soluble بيكون محتاج metabolism، مش كدة.

الــacetylcholine اللى كنا بنتكلم عنه من شوية لو اديته كـ دوا، ،لو هو كدة كـ chemical transmitter ده lipid insoluble تماما لكن هو بيتكسر بـenzyme اسمه choline esterase يبقى الـهدف هنا مش انى احوله من lipid لـwater ، لأ الـهدف هنا ان انا اكسره لان ليه شغل محدود اوى وبعد ما يعمله يتكسر على طول
احنا على فكرة بييجى فى الأمتحان عندنا سؤالـ comparison فكنا دايما نقول للطلبة اى جدول فى الكتاب احفظه كويس.

factors affecting the hepatic microsomal enzymes activity
الـجزء الأخير بقى الـنهارده ان شاء الله، سؤال دايما متوقع وبقالـه على فكرة سنتين تلاتة كدة مجاش فاعتقد انه من الـحاجات الـمهمة.

1-عندنا اول FACTOR فيها الــDRUGS

بمعنى ايه بقى فى عندنا بعض الأدوية فى الطب بيقولوا عليها hepatic microsomal enzymes inducers or activators

تفتكر مقصود بيها ايه؟؟

يعنى الدوا ده بينشط hepatic microsomal enzymes المسئولة عن الــmetabolism بتاع ادوية كتيرة اوى.

قبل اما اقولك الأمثلة بتاعتنا،،قبل اما اقولك هما مين،،انا عايز افترض معاك كدة سمعت عن دوا اسمه phenytoin← ده دوا بيعالج الصرع وده خلى بالك من الــparticles والــshape علشان لما بيتغير بيأثر على الــabsorption، مش مهم كل ده المهم ان

الــ phenytoin is a hepatic microsomal enzyme inducer

طيب انا باخد الــphenytoin ده وباخد معاه دوا تانى اسمه الــ warfarin، الــ warfarin ده طبعا oral anti-coagulant،

او باخد معاه دوا سكر اسمه oral hypoglycemic ، او واحدة ست بتاخد حاجة اسمها oral contraceptive.

المهم ان اى مثالــ قلتهولك دى ادوية بتتكسر بالــmicrosomal enzymes، ايه بقى اللى هيحصل لما اخد معاهم phenytoin ؟؟

الــphenytoin هينشط الــhepatic microsomal enzymes فيبدا الــwarfarin معدل تكسيره يزيد، طب قولى clinically العيان كان ماشى بالــwarfarin لوحده كدة كانت الدنيا حلوة وبعدين طلع ان عنده اى مشكلة كدة ولتكن epilepsy فالدكتور كتبله مع الــwarfarin phenytoin، العيان ده مريض بايه؟؟ thromboembolism

لان التأثير بتاع الــwarfarin بيقل تدريجيا لانه بيتكسر

ايه الحل؟؟ انا مضطر اكتبله phenytoin

يبقى ازود الجرعة بتاعة الــ warfarin

طب تعالى كدة بص ع الأمثلة اللى موجودة فى الكتاب الأول قبل ما نكمل الشرح وانا مش طالب منك تحفظهم النهارده انا طالب منك على اول امتحان جاى ان شاء الله معرفش هيبقى امتى تكون حفظت لان احنا عندنا اسئلة كتيرة جدا معتمدة على ان انا اقولك الدوا ده inducer ولا inhibitor

طيب بص كدة على الــ inducer هتلاقى فى دوا اسمه phenobarbital ده تبع مجموعة اسمها الــbarbiturates الدوا ده كان بيشتغل زمان منوم او مهدئ دلوقتى استخدامه الأساسى فى الطب فى علاج الــ epilepsy

الـدوا الـلـى جنبه اسمه phenytoin ده اعتقد حفظناه خلاص
الـدوا الـلـى جنبه اسمه carbamazepine ده بردو antiepileptic
الـلـى بعده ده اسمه rifampicin سهل ده،،ده بتاع الـTB اشهر دوا هو و الــisoniazid فى علاج الــTB بيعالـج طبعا infections تانية بس ده اهم استعمال
فى دوا اسمه gresiofulvin هو اصلا antifungal drug دوا بيتاخد قديم شوية فى علاج الــ fungal infection

فى عندنا دوا اسمه cortisol سمعته ده
فى الــtestosterone او بمعنى ادق الــandrogens الــmale sex hormones، ،يعنى الـراجل يقدر يكسر الأدوية اعلـى من الـست لان الــ hormones الـلـى عنده بتنشط الأنزيمات الـلـى بتكسر الـدوا
فى عندنا الـقهوة والـشاى مش مهمين اوى الـحقيقة لكن ممكن يتحطوا مع الــinducers
اخر مثالـ بقى الــnicotine او الــtobacco smoking

كذا مرة جه سؤالـ كدة
give reason: smokers should receive higher doses of drugs than nonsmokers
علشان الـناس الـلـى بتدخن وبتاخد دوا بيتكسر اسرع فى الــliver فلازم تاخد جرعة اكبر من الـدوا، يبقى تفسيرها ان الــ nicotine is a hepatic microsomal enzyme inducer

طب هو الــ effect بتاعهم زى ما هو مكتوب كدة بيزود الــmetabolism بتاعة الــ other drugs زى الــoral anticoagulant و الــoral hypoglycemic

هو هيحصل ايه لو اديت الــphenobarbital والـعيان ده بياخد oral hypoglycemic ؟؟
الــoral hypoglycemic ده بيظبط الـسكر مش كدة،،يعنى واحد سكره عالـى يقلله شوية، وياخد معاه phenobarbital لاى سبب ايه الـلـى هيحصل؟؟← الـسكر هيفضل عالـى
طب لو الـست بتاخدoral contraceptive هتلاقى بردو ان من اسباب فشل اقراص منع الـحمل انها تكون بتاخد معاه دوا تانى بيساعد على تكسير ادوية منع الـحمل
طبعا الـحل زى ما قلتلك من شوية اننا نزود الـجرعة

قبل اما نكمل الــ NB الـلـى تحت دى استاذنا الـدكتور عبد الـفتاح مرعى كان دايما كاتب فى الـكتاب بتاعه كدة بالـعربى بتعمل ايه الــhepatic microsomal enzymes inducer ؟؟← فكان كاتب ان اى دوا من دول بيكسر باقى الأدوية ويكسر نفسه
يعنى ايه يكسر نفسه؟؟

الـدوا ده اصلا الـphenobarbital مثلا هو نفسه بيتكسر بالــ hepatic microsomal enzymes، مع الـوقت الـphenobarbital بيعمل ايه فى الــenzymes دى، بينشطها، كانه بينشط الــenzyme اللـى بيكسره هو شخصيا فالـeffect بتاع الـدوا مع الـوقت يحصله ايه؟؟ يقل

عارفين حاجة اسمها الـtolerance ؟؟اللـى هى ايه؟؟
ان انا اخد جرعة من الـدوا وماخدش نفس الــresponse
الـ phenobarbital ده كمنوم كان بيجى زمان يقولك كدة بالـظبط "انا كنت باخد قرص منوم انام طول الـليل مقلقش بعد شهرين تلاتة كدة باخد الـقرص ومبقتش بنام زى الأول"
ودى من اسباب الــtolerance الـمشهورة فى الـطب
هى حلها على فكرة ان انا اوقف الـدوا ده شوية وبعدين اخده تانى لان الــtolerance لو كان ده سببها بتبقى reversible

اخر حاجة بقى كان كاتبها فى الـكتاب بتاعه: يكسر الـفيتامينات وبالـتحديد كدة بيكسر فيتامين D،K، folic acid بس علشان يبقى كلامنا واضح وعلشان منظلمش دكتور عبد الـفتاح ونقول انه قالـ حاجة مبالـغ فيها، الـكلام ده هيبان لما ناخد antiepileptic يعنى اى دوا inducer من دول يكسر نفسه ماشى،،ويكسر الأدوية الـتانية الـلى بناخدها معاه، لكن علشان يبان تاثيره انه بيكسر الــvitamins لازم الـدوا ده يكون بيتاخد لفترات طويلة اوى زى ما انتوا عارفين ان مرضى الـصرع معظمهم بيعيش على الـدوا ده على طول.

فلو هو قعد ياخد الـدوا الــinducer ده فترة طويلة الــinducer ده هينشط تكسير الــenzymes
clinically بقى الـعيان هييجى يقولك ايه؟؟
vitamin K deficiency هييجى بـ bleeding tendency
vitamin D deficiency هييجى غالـبا بـ osteomalacia لان مشكلتنا هنا انك تركب الـكالـسيوم على الـعظم
ده بالـنسبة للجزء بتاع الــ inducers

hepatic microsomal enzyme inhibitor

الأحتمالـ الـتانى بقى
الـعكس بقى ان انا بدى دوا وبدى معاه دوا تانى، الـدوا الـتانى ده بيقلل كفاءة الــenzyme
كتاب الـقسم مقسمها تقسيمة ظريفة اوى بيقولك ان فيه specific او direct inhibitor، ،هو عايز يقولى ان الـدوا الـلى انا اديته ده راح على الــenzyme وقلل كفاءته
الـحاجة الـتانية: هى مبتاثرش على الــenzyme مباشرة هى بتعمل حاجة غلط فى الــliver ، يا اما بتبوظ الــliver تبقىhepatotoxic

يا اما بتقلل الــ blood flow للـliver، هى معملتش حاجة فى الــenzymes هو الــliver شغله قل فبالـتالـى قلت الــenzyme activity.

طيب نبدا بالـتانية دى، ايه الأدوية الـلى لو ادتها تبقىhepatotoxic معظمهم مش علينا فى الـمنهج
- الــCO ده مادة سامة هتاخد ان شاء الله الـسنة الـجاية
- الــ carbon tetrachloride برده مادة toxic ملهاش علاقة بالأدوية
- الــ ozone وده كان طالـع من كام سنة من الأدوية الـلى هى بتعالـج كل حاجة.
وده لما تلاقى كدة دوا بيعالـج كل حاجة تشك فيه تعرف ان فيه حاجة مش مظبوطة،، عمل مشاكل كتير اوى لما بدا يحصل application والـمراكز بتاعة الــozone دى قفلت كلها بقرار الـحكومة،،كان من ضمن الـمشاكل الـلى عملها هى الــ hepatotoxicity فبوظ الـكبد وبالـتالـى الــenzyme activity قلت

الأهم من دول الأدوية الـلى بتقلل الــblood flow للـliver
عندنا مجموعة اسمها beta blockers ومبدئيا كدة لغاية اما نوصلهم اى دوا اخره lol يبقى ده beta blocker، اشهرهم طبعا الــ propranolol
او الأدوية الـلى اسمها H2 blockers الـلى هى بتعالـج الــpeptic ulcer، انت عارف ان الــ histamineلما يشتغل على الــ H2 فى الـمعدة يطلع حمض كتير، لو قفلت الــ H2 يبقى انت كدة عالـجت الــ ulcer
الأدوية الـلى تبع الــH2 blockers كلها اخرها tidine، اشهرهم طبعا الــcimetidine

طيب قبل ما نقلب احنا مقلناش لسه الــspecific: الأدوية الـلى هى directly بتهبط الــenzyme
- الــ grapefruit من ضمن الـحاجات الـلى لما بتتاخد كأكل ممكن تقلل اوى كفاءة الــ hepatic microsomal enzymes وبدأوا يلاقوا الـناس الـلى بتـconsume كمية كبيرة من الــgrapefruit معرضين للـdrug toxicity

انا عايزك بقى تقولى
give reason: grapefruit may induce serious drug toxicity
ليها سببين الـلى ذاكر بقى
السبب الأولاني الـلى احنا قلناه مع الأمتصاص انه بييجى على الــintestinal mucosa ويمنع حاجة اسمها P glycoprotein الـلى كان بيطرد الـدوا بره،،انت منعته وبالـتالـى زودت تركيز الـدوا او امتصاص الـدوا
السبب التاني الــ liver بقى الـمادة الـلى اسمها grapefruit هتقلل نشاط الــenzymes الـلى

بتكسرلك الدوا،،فانت زودت الـabsorption وقللت الـmetabolism بتاعه
فى عندنا كمان الـestrogen ويُقالـ كمان الـ progesterone

هو الـ androgens كانوا ايه؟؟← activators
علشان كدة اقولك ان males should receive high doses than females
- فى عندنا كذا antibiotic نحاول نعرفهم
- طبعا الـcimetidine ده لو اخدت بالك مكتوب مرتين هتلاقيه مكتوب فى الحاجات الـspecific والـnon specific يبقى الـcimetidine ده مزعج لو اخدته مع دوا ممكن يعمل مشاكل لانه هيقلل كفاءة الـenzyme هو مباشرة وعن طريق انه قلل الـhepatic blood flow
- الـ sodium valproate ده antiepileptic ، بص انت كدة لو حفظت دول النهارده هتلاقى نفسك حفظت كل ادوية الصرع.

- فى عندنا بقى فى الـ antibiotic القديمة دوا اسمه chloramphenicol دوا قديم شوية هقولك عليه نقطة كدة وسؤالـ شفوى قديم شوية
- الـerythromycin ده antibiotic مشهور برده من الحاجات القديمة نسبيا
- برده من الـantibiotics المشهورة اوى دلوقتى ciprofloxacin
- الـketoconazole ده حاجة من الـantifungal drugs

اللى مركز كان فيه gresiofulvin فوق كان antifungal بس كان inducer وكان فى دوا اشهر منه فى الأستخدام حاليا هو الـketoconazole اللى هوinhibitor للـ microsomal enzymes
- الـomeprazole ده بيتقالـ عليه proton pump inhibitor بتاع القرحة بيوقف حاجة اسمهاH-K ATPase اللى بتصنع الـ H+ بتاع الـHCL

طيب نرجع للمثالـ الـclinical، عيان بياخدwarfarin وبياخد معاه مثلاًketoconazole، ايه الأخبار؟؟
الـketoconazole هيقلل الـenzymes اللى بتكسر الـwarfarin فيبدا مستوى الـwarfarin فى الدم يعلى فييجى للعيان نزيف
الحل ايه بقى؟؟ نقلل الجرعة

فى مثالـclinical مشهور اوى برده اتمنى الكلام ده تفتكروه لما تتخرجوا ان شاء الله، اللى فيكو هيشتغل فى الباطنة او هيعالج chest او bronchial asthma او الكلام ده
فى عندنا دوا مشهور فى علاج الـbronchial asthma الـ theophylline
معلش كدة فكرنى احنا كان لازم نوصل بالدوا لتركيز معين فى البلازما اسمه الـ therapeutic

او الــ desired ولو عليت شوية اوصل لحاجة اسمها الــ toxic concentration

مشكلة الــ theophylline لحد اما نشرحه بالتفصيل ان الفرق بينهم قليل يعنى الفرق بين الــtherapeutic و الــ toxic level قليل فلو على فى البلازما لاى سبب يعمل toxicity والتسمم بتاعه مؤذى وممكن يموت،
طب انا باخده الدكتور بتاع الأمراض الصدرية كتبلى theophylline قرص كل 12 ساعة وماشى حلو اوى، جالى chest infection وده very common لو انا عندى bronchial asthma فالدكتور كتبلى مع الــ theophylline ده erythromycin او كتبلى ciprofloxacin بص عليهم كدة دول antibiotics مشهورة اوى بتعالج الــ chest infection حلو اوى بس مشكلتها انهاhepatic microsomal enzymes inhibitor ،
لو انا مقللتش جرعة الــ theophylline ادخل فى تسمم منه لان الــantibiotic قلل نشاط الــenzymes فالدوا مش عارف يتكسر،،فيعلى شوية بدل ما كنا فى الــtherapeutic بقينا فى الــtoxic level، وعندنا حالة bronchial asthma ان شاء الله فى العملى فهنرجع نقول الكلام ده تانى
ده بالنسبة للـ factor بتاع الــdrug
الكلام اللى بعد كدة سهل ان شاء الله.

2- الــ age ←من غير ما اقولك كدة ايه علاقة الــage بالــmicrosomal enzymes
طبعا الــextreme of age هو المشكلة، الأطفال الصغيرين بالذات لو مولودين premature او الناس الكبيرة فى السن اوى الــliver بتاعهم مش بنفس الكفاءة فلازم اعمل حسابى واقلل الجرعة
المثال المشهور اوى اللى مش موجود فى الكتاب الــmorphine، ده من الأدوية اللى بيحصلها conjugation فلازم تعمل حسابك لو اديت morphine لحد من دول انك تقلل الجرعة والأ هيحصل منه مشاكل كتيرة اوى

المثال اللى موجود فى الكتاب بقى دوا اسمهchloramphenicol هو كان مكتوب مع الــhepatic microsomal enzyme inhibitors، بس خلى بالك هو نفسه معتمد على الــconjugation فى التخلص منه
طيب انت جالك طفل premature وعنده infection روحت كاتبله chloramphenicol ايه المشكلة؟؟
الــ liver مش شغال كويس مش قادر يعمل conjugation كويس للدوا والمشكلة التانية ان الدوا نفسه بيقلل نشاط الــenzymes يبقى انت عندك مشكلة رهيبة فى الطفل ده انه انه مش قادر يكسر الدوا فيبدأ يعلى ويقلل النفس ويعمل cyanosis فلون الجلد يبقى رمادى ويقولو ان الطفل جاله حاجة اسمها **grey baby syndrome**

طيب فى حد من اساتذتنا الكبار اوى فى الفارما بيسالك فى الشفوى تحلها ازاى دى؟؟
فى حاجات كتير اوى بتتعمل، respiration ومش عارف ايه وغسيل معدة واى حاجة من حاجات التسمم دى لكن ده مش هيتصلح غير لما ادى hepatic microsomal enzymes inducer مثلا اديله phenobarbital وتلاقى اهل العيان مستغربين اوى الدوا مكتوب عليه مهدئ ومنوم، بس احنا هنا مش عايزين ننيمه احنا عايزين ننشط الــmicrosomal enzymes

3- بالنسبة للـsex ← انت عرفت الفرق بين الــmale والــfemale

4 - بالنسبة للـpathological conditions ← مش محتاجة شرح واحد بتديله دوا والــliver مش سليم مش هيعرف يكسر الدوا فالدوا ممكن يعملtoxic effect
المثال بتاعنا اللى هو اسمه diazepam، على فكرة الــdiazepam ده safe اوى وزى ما قولتلك بيعالج الصرع والتشنجات وبيتاخد فى التخدير والعمليات، ده حلو فى عيان معندوش اى مشكلة،،لكن لو اديته لعيان عنده مشكلة فى الــliver ممكن يتحول للـ toxic level فيعملcoma فى الــCNS.

5- الــstarvation ← لو فى مشكلة فى التغذية مش هقدر ابنى الــenzymes المسئولة عن الــmetabolism و بيُقال انه بيحصل جامد اوىdeficiency فى الــglycine بالذات.

6- اخر factor بقى اللى بيسموه genetic factor ← كلكوا هتلاحظو ان شاء الله لما تتخرجوا انك تكتب دوا لعيان نفس الجرعة ونفس كل حاجة هتلاقى عيان الدوا مبهدله خالص آثار جانبية وعيان تانى الدوا ميعملش فيه حاجة خالص، دى ليها علاقة بالــ activity بتاعة الــenzyme ربنا خلقه كدة نقول عليه genetic polymorphism ← يعنى اختلاف فى الأشكال او النشاط بتاع الــenzyme

يمكن المثال المشهور فى المنهج بتاعنا اسمه succinylcholine، عدى عليك فى اى حتة زمان؟؟← ده بيتصنف فى الأدوية اللى هي skeletal muscle relaxant، يعنى الدوا ده لما بيتحقن IV بيعمل relaxation فىskeletal muscles ، الدوا ده بيفضل شغال تقريبا 5 دقايق عشر دقايق كدة لانه بيتكسر بانزيم مشهور اوى اسمه pseudo choline esterase وده بيتصنع فى الــliver ويطلع فى الــplasma، فانا اول ما احقن الــsuccinylcholine يحصلrelaxation وبعد 5 دقايق الــmuscle tone ترجع تانى
فى بعض الحالأت بقى فى ناس عندها genetic defect فى الــ pseudo choline esterase، ده بعد خمس دقاسق عشر دقايق ومفيش حاجة العيان دخل فى respiratory paralysis ولو ملحقتوش وعملتله تنفس صناعى يموت

دى بقى حلها ايه؟؟
اديلهfresh blood، ،شوية دم كدة من اى حد يكون فيه فى الــplasma عنده pseudo choline esterase اى 10 cm والــ10 cm دول كمية صغيرة اوى مش محتاجين matching على فكرة مش هيعمله reaction ولازم اهم حاجة يكون fresh blood لان الـمتخزن هيكون الــ pseudo choline esterase حصله degradation.